

[First Hit](#) [Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)**End of Result Set** [Generate Collection](#) [Print](#)

L7: Entry 2 of 2

File: JPAB

Mar 31, 1980

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 55045601 A

TITLE: LONG-ACTING CEPHALEXIN AND ITS PREPARATION

Abstract Text (2):

CONSTITUTION: A long-acting granular remedy containing cephalexin and a hardened oil and having an ethyl cellulose coating layer, is prepared by (1) mixing a core substance with a bonding agent (e.g. ethyl cellulose) sprayed to the core in the presence of cephalexin and the hardened oil (e.g. lavery wax), to give the granules, and (2) spraying an ethyl cellulose coating solution to the surface of the granules. Preferably the ratio of cephalexin to the hardened oil is 5:5~3:7 (by weight) and the amount of the ethyl cellulose coated is 2~5wt% on the basis of the total weight. When cephalexin is compounded with a hardened oil and further coated with a protecting layer, elution of cephalexin is prolonged and moderate disintegration is attained to give the maximum concentration of the cephalexin at 4~5hr after administration.

[Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑩ 特許出願公開
⑪ 公開特許公報 (A) 昭55-45601

⑫ Int. Cl.³
A 61 K 9/62

識別記号 庁内整理番号
7057-4C

⑬ 公開 昭和55年(1980)3月31日

発明の数 3
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑤ 持続性セファレキシン製剤およびその製造方法

⑥ 特 願 昭53-117467

⑦ 出 願 昭53(1978)9月26日

⑧ 発明者 長谷川正樹

静岡県田方郡修善寺町牧之郷23

0-16

⑨ 発明者 福島満

静岡県田方郡墓山町多田470

⑩ 発明者 相川練二

静岡県田方郡大仁町三福632-1

1

⑪ 出願人 東洋醸造株式会社

静岡県田方郡大仁町三福632の

1

⑫ 代理人 弁理士 猪股弘子

明細書

1 発明の名称

持続性セファレキシン製剤およびその製造方法

2 等許請求の範囲

- (1) セファレキシンおよび硬化油を含有した粒の表面をエチルセルロースで被覆した持続性粒状製剤。
- (2) セファレキシン：硬化油が5:5~3:7(重量)である特許請求の範囲第1項記載の持続性粒状製剤。
- (3) 粒子の大きさが16~20ミクロンである特許請求の範囲第1項記載の持続性粒状製剤。
- (4) エチルセルロースの被覆重量が粒状製剤重量に対して2~5%である特許請求の範囲第1項記載の持続性粒状製剤。
- (5) セファレキシンおよび硬化油の存在下、被覆物質に結合剤を噴霧しながら混合して造粒し、次いでその表面にエチルセルロース被覆液を

噴霧することを特徴とする持続性粒状製剤の製造方法。

(6) 結合剤がエチルセルロースである特許請求の範囲第5項記載の製造方法。

(7) セファレキシンおよび硬化油を含有した粒剤と該粒剤の表面をエチルセルロースで被覆した粒剤とからなる持続性粒状製剤。

3 発明の詳細な説明

本発明はセファレキシンの持続性製剤に関する。

セファレキシンはセファロスボリン系の経口用抗生物質であり、多くの感染症に対して有効であるが、体内吸収が速やかであり、かつ尿中排泄も速いため、その投与回数を多くすることによりその有効血中濃度を保つ必要があつた。

本発明者らはセファレキシンについて投与回数の少なくてすむ製剤、すなわち効力が長時間持続する製剤を開発するため種々検討を行なつて来たが、従来の持続性医療製剤において行なわれていたようにエチルセルロースで粒子表面

用価値の高い良好な持続性製剤であることを認めめた。

本発明はかかる知見にもとづいてなされたものである。

すなわち、本発明はセファレキシンおよび硬化油を含有し、その表面をエチルセルロースで被覆した持続性粒状製剤およびその製造方法に関するものである。またさらに本発明はセファレキシンおよび硬化油を含有した粒剤と該粒剤の表面をエチルセルロースで被覆した粒剤とからなる持続性粒状製剤に関するものである。

本発明において使用する硬化油は製剤上許容される水不溶性物質であつて、植物性、動物性のいずれでもよく、例えばパラフィンロウ、カルナウパロウ、鯨ロウ、蜜ロウ、カスタークス (castor wax)、硬化牛脂、水素添加植物油 (例えば水素添加ヒマシ油: ラブリックス 101 (フロイント産業 KK)、水素添加ナタネ油: ラブリックス 102 (フロイント産業 KK)、TP-9 (日本油脂)、水素添加ラツカセイ油な

(4)

ど) が挙げられる。

本発明の粒剤を製造するには、核物質を遠心流動造粒装置に入れ、これにセファレキシンおよび硬化油を加えて結合剤を噴霧するか、または結合剤を噴霧しながらセファレキシンおよび硬化油を散布して造粒する。得られる粒子の大きさは 16 ~ 20 ミクロンメッシュが好ましい。粒子表面をエチルセルロースで被覆するに当つては、一旦上記粒剤を乾燥した後、再び同装置を用いてエチルセルロース被覆液をスプレーすればよい。結合剤としては、エチルセルロース、HP-55 (ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート: 信越化学)、AEA (ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート: 三共)、CABP (セルロースアセテートジブチルアミノヒドロキシプロピルエーテル: 和光純薬)、MPM-69 (ヨーメナルートービニルビリジンメタクリレート-メタクリル酸コポリマー: 田辺製薬) 等が使用しうる。結合剤はアルコール、アルコール-水、アセトン-アルコール、アル

コール-メチレンクロライドなどの溶媒中 1 ~ 5 % 液としたものがよい。これ以上の濃度では濡れが悪い粒剤ができ、これ以下の濃度では造粒中に粒が摩耗してしまつて粒剤形成が充分行なわれない。表面被覆に用いるエチルセルロースは、好ましくは 10 センチボイズであるが 50 センチボイズでもよく、やはりアルコール、アルコール-水、アセトン-アルコール、アルコール-メチレンクロライドなどに溶解した溶液として用いる。エチルセルロースの粘度が高すぎると被覆工程に時間がかかり、粘度が低いと膜形成が悪くなる。核物質として用いるのは 4.2 ~ 6.0 ミクロンメッシュ (0.355 ~ 0.221 mm) のものでグリニュー糖、乳糖、マンニトールなどの結晶性物質がよいが、この大きさのものでかつ医薬用として造した物質であれば他のいかなるものでもよい。エチルセルロースの被覆量は後記する実験で明らかのように粒剤重量に対して 2 ~ 5 % がよい。

次に本発明の粒剤について行なつた一連の実

(5)

(6)

験を示し、本発明の効果を説明する。

第1図はエチルセルロース被覆のみを施したセフアレキシン製剤の溶出性を示したものである（比較例）。賦形剤として白糖を用い、セフアレキシン含量 200mg 力値/粒、粒度 16~30 メッシュとした粒剤を 500cps のエチルセルロースのアルコール溶液を結合剤として用いて被覆した。エチルセルロース量を粒剤重量に対し 1, 2, 3, 5 および 7 % とした各粒剤についてセフアレキシンの溶出率を測定した結果、1~3 % 量では徐放性効果が殆んどあらわれず、7 % 以上の場合は放出性が著しく遅れたことが明らかとなつた。

第2~3図はセフアレキシンと硬化油とを混合して粒剤としたものについて、セフアレキシン:硬化油の比と溶出性との関係を調べたものである。セフアレキシン:硬化油（ラブリワックス使用）を 3:7 (a剤)、5:5 (b剤)、7:3 (c剤) としたものおよび対照（通常のセフアレキシン粒剤）について実験を行ない、それぞ

(7)

位を速やかに通過してしまつたためであろう。

第5~6図は上記bおよびc剤に 100cps のエチルセルロースのアルコール溶液を被覆したものについて溶出性を測定したものである。その結果、エチルセルロースを粒剤重量に対し 2 % 被覆したb剤 (b-2と表示する) およびc剤 (c-2と表示する) では非コーティング剤の3~4倍、5 % 被覆したb剤およびc剤 (それぞれb-5およびc-5と表示する) ではさらに溶出速度が遅延した。pH 1.2 および pH 7.5 とも b-5 剤が最も良好な結果を示した。500cps のエチルセルロースについても同様な実験を行なつたところ、上記の結果と大差のない結果が得られた。

第7図は上記のb-2剤、b-5剤、c-2剤およびc-5剤の各々を 500mg 力値づつヒト 6 人に食後 30 分投与し血中濃度を測定した結果を示すものである。その結果、b-5剤およびc-5剤は同程度のカーブを示し、5 時間にそのピークが現われ、以後漸減して 12 時間で

特開 昭55-45601(3)

の pH 1.2 および pH 7.5 の液中における溶出率の経時変化を測定した。その結果、硬化油の量よりセフアレキシンの量の方が多い時は徐放性は認められなかつたが、セフアレキシン:硬化油が 1:1 以上になると徐放性が認められる。この場合a剤については pH 1.2 および pH 7.5 とも同じ結果であつたが、b および c 剤については pH 7.5 の方が徐放性を示した。これらの各剤を食後および空腹時に 500mg 力値づつヒト 6 人に投与し、血中濃度を測定したのが第4~7図および第8~11図である。この場合、対照およびc剤では食後および空腹時とも同じ種類のカーブを示したが、b剤では食後投与の時 2 時間に、c剤では 3 時間にピークを得、空腹時投与では b、c とも持続性を示しながらも AUC (血中濃度下面積) は食後投与に比しかなり小さかつた。b剤およびc剤の食後投与で持続性が現われたのは、食事の影響で剤の胃内滞留時間が大となつたためであろう。まだb剤およびc剤の空腹時投与で AUC が小さかつたのは、吸収部

(8)

は 0.37/mg であつた。b-2 剤では 4 時間にピークを示したが b-5、c-5 より劣り、10 時間で 0.47/mg を示した。また c-5 ではピークは b-5 と同じであつたが、AUC がかなり小さかつた。

第8図は b 剤と b-5 剤とを 1:1 に混合してヒトに投与して得た血中濃度曲線である。投与は上記と同じく食後 30 分、500mg 力値づつである。この場合は初期から約 8 時間まで有効な濃度を維持した。（なお、セフアレキシンの有効血中濃度は 3.17/mg である）

上記実験において、溶出性の測定は、300ml ピーカーに試験液（薬局方所載の崩壊試験法で用いる試験液）200ml および試験製剤 1g を入れ、100r.p.m にて攪拌して経時的にサンプリングし、サルミナ・ルテア ATCC 9341 を用いるバイオアッセイによりセフアレキシンを測定することによつて行なつた。

以上の結果からみると、硬化油の量はセフアレキシンと同量もしくはそれ以上がよく、最も

(9)

(10)

好ましいのはローツ剤、すなわちセフアレキシン：硬化油が1:1でエチルセルロース被覆を施したものまたはそれとエチルセルロース被覆のないものとの1:1混合剤であつた。また、投与時は食後が好ましい。

本発明の製剤を食後30分時に内服すると、セフアレキシンは消化管中で体液に徐々に吸収され持続性の血中濃度を示す。

次に実施例によつて本発明を説明する。

実施例1

42~60米国メッシュのグラニュー糖500gを速心流動造程装置（フロイント産業株式会社製CF-360）に入れ、50cpsのエチルセルロースの4%エタノール溶液を噴霧しながらセフアレキシン210gおよびラブリワックス210gの粉末混合物を散布混合して粒剤を得る。この粒剤は20~16メッシュ（0.864~1.13mm）であつた。

この粒剤を乾燥後、同装置を用いてエチルセルロースの4%アルコール溶液を噴霧してローツ剤を得た。

(11)

実施例2

実施例1で得たローツ剤および実施例3で得たローツ剤を1:1の割合で使用し、分包剤とした。

実施例3

30~60米国メッシュのグラニュー糖500gをコーティングパンに入れ、さらにこれに、TP-1（水素添加ナタネ油）290gおよびセフアレキシン210gを混合してアトマイザー粉砕した混合粉末を加え、このコーティングパンを140r.p.mの回転下4%エチルセルロースのエタノール溶液を噴霧して該核のまわりに混合粉末を付着せしめて造粒する。ついでこれを粒度カットして20~32米国メッシュにしたもの500gをコーティングパンに入れ、50°Cにて送風下コーティングパンを150r.p.mにて回転せしめ、4%エチルセルロースのエタノール溶液を噴霧してエチルセルロース被覆した粒剤を得た。被覆に要する時間は約1時間であつた。

図面の簡単な説明

第1図はエチルセルロース被覆のみを施した

(13)

特開 昭55-45601(4)

2剤およびローツ剤を得た。

実施例2

セフアレキシン210gおよびラブリワックス210gよりなる粉末混合物、42~60米国メッシュのグラニュー糖300gおよび50cpsのエチルセルロースの4%エタノール溶液を用いて、実施例1と同様にしてc剤を得、さらに実施例1と同様にエチルセルロース被覆してc-2剤およびc-3剤を得た。

実施例3

セフアレキシン210gおよびラブリワックス210gよりなる粉末混合物、42~60米国メッシュのグラニュー糖700gおよび50cpsのエチルセルロースの4%エタノール溶液を用いて、実施例1と同じ方法によりc剤を得た。

以上、実施例1~3で得た各剤を前記した実験に使用した。

実施例4

実施例1で得たローツ剤およびローツ剤を1:1の割合で使用し、分包剤とした。

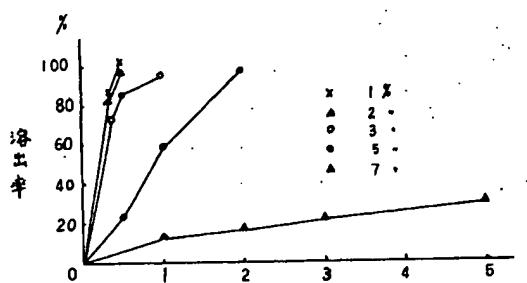
(12)

セフアレキシン製剤（比較例）のセフアレキシン溶出率経時変化を示すグラフ；第2~3図はセフアレキシンと硬化油とからなる粒剤のセフアレキシン溶出率経時変化を示すグラフ；第4~5図はセフアレキシンと硬化油とからなる粒剤を食後および空腹時にそれぞれ投与した時のセフアレキシンの血中濃度経時変化を示すグラフ；第6~7図は本発明製剤のセフアレキシン溶出率経時変化を示すグラフ；第8図は本発明製剤を食後投与した時のセフアレキシン血中濃度経時変化を示すグラフ；および第9図は本発明の混合製剤を食後に投与した時のセフアレキシンの血中濃度経時変化を示すグラフである。

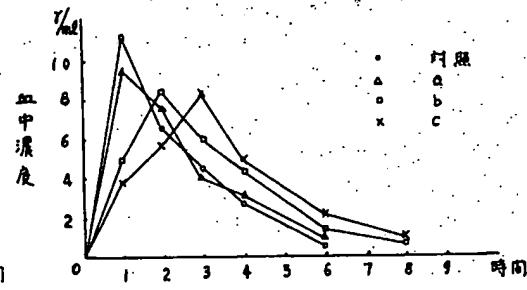
特許出願人 東洋製薬株式会社

代理人 菊 肇 弘子

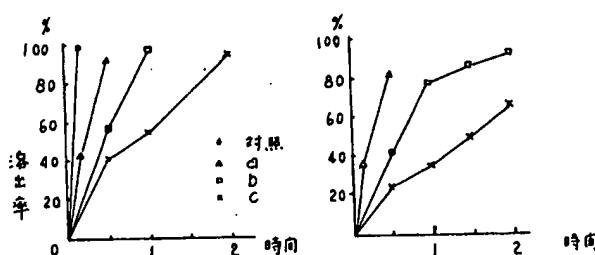
(14)



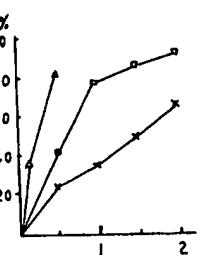
第1図



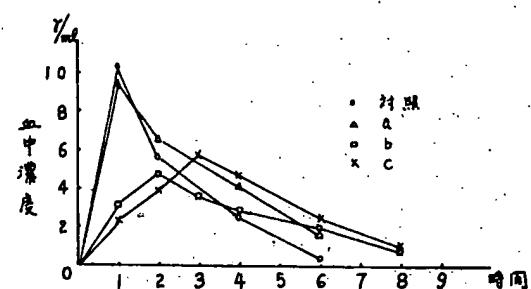
第4-1図 (食後)



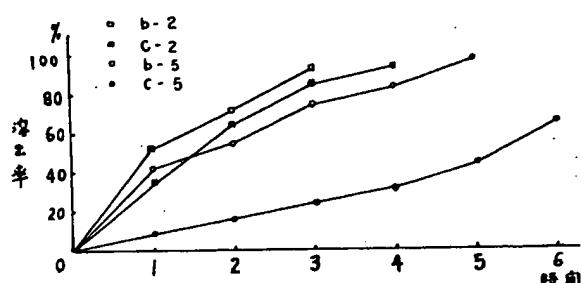
第2図 (pH 7.5)



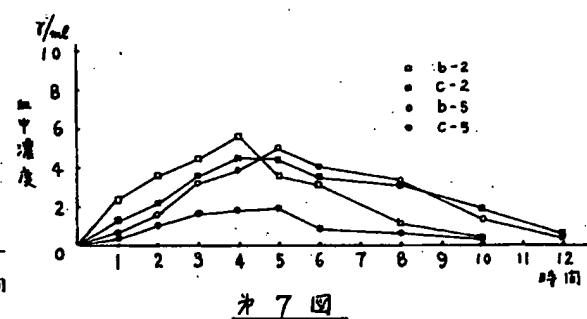
第3図 (pH 7.5)



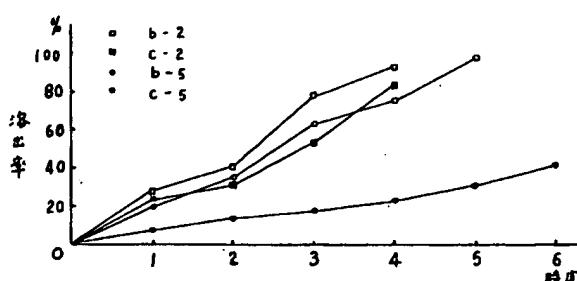
第4-2図 (空腹時)



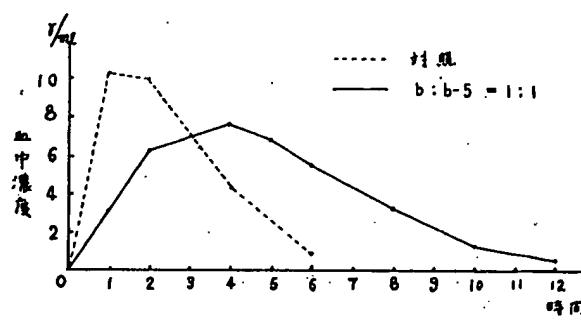
第5図 (pH 1.2)



第7図



第6図 (pH 7.5)



第8図

手 続 换 正 書 (方式)

昭和54年2月21日

特許庁長官 須谷 喜二郎

4 事件の表示

昭和53年特許願第117947号

2 発明の名称

持続性セファレキシン製剤およびその製造方法

3 换正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 静岡県田方郡大仁町三福6330

名称 トヨウジヨウソウ

東洋製薬株式会社

代表者 小川三男

4 代理人 甲235

住所 横浜市戸塚区洋光台4丁目16番33号

氏名 (8118)弁理士 結 股 弘子

5 换正命令の日付

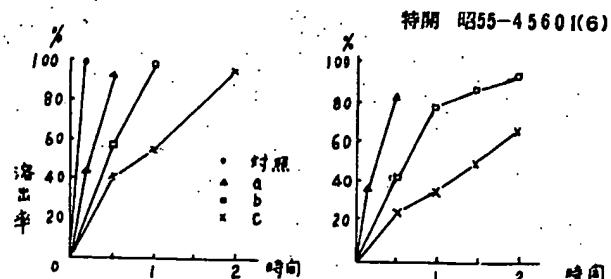
昭和54年1月6日

6 换正の対象

図面

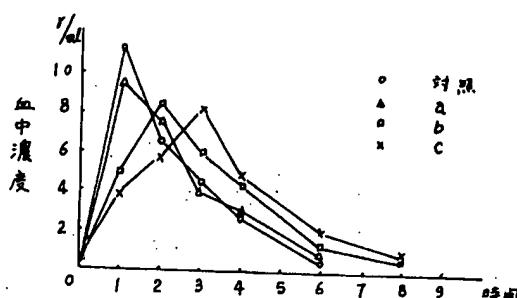
7 换正の内容

図面の修正 (内容に変更なし)

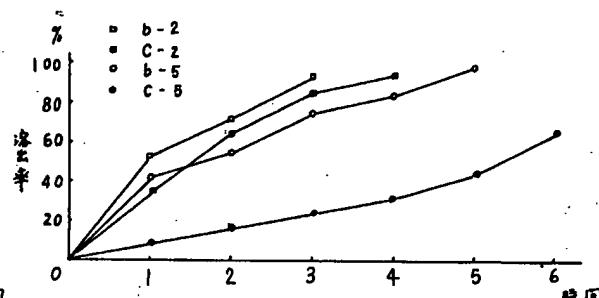


第2図

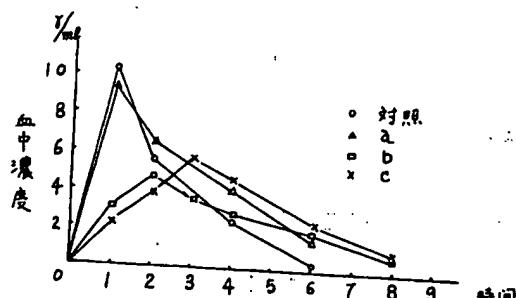
第3図



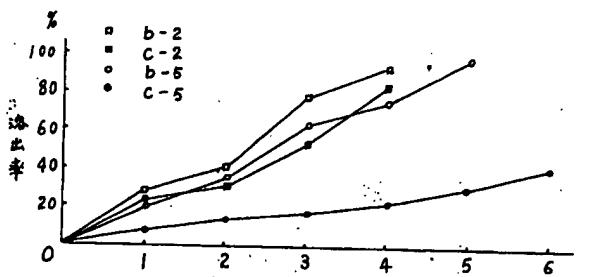
第4-1図



第5図



第4-2図



第6図

手続補正書(自発)

昭和54年10月29日

特許庁長官 川原能雄殿

- 事件の表示 昭和53年特許願第117467号
- 発明の名称 持続性セファレキシン製剤およびその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
 住所 静岡県田方郡大仁町三福632の1
 名称 東洋醸造株式会社

4. 代理人 〒235

住所 横浜市磯子区洋光台4丁目14番33号
 氏名 (8118) 弁理士猪股弘子

5. 補正の対象 明細書の略明の詳細な説明の欄



上記粒剤製造の際に使用する結合剤としては、」

- 同第5頁第19行の「製薬)等」を「製薬)、メチルセルロース等」に訂正する。
- 同第6頁第5行の「なわれない。表面被覆...」を次のように訂正する。(すなわち、「表面被覆」以下を改行する。)
 「なわれない。
 表面被覆...」

- 同第10頁第13行の「所載」を「所載」に訂正する。

- 同第10頁第16行の「サルミナ」を「サルシナ」に訂正する。

- 同第13頁第18行の次に下記の文を加入する。

「実施例 7

ラブリックス500gを塩化メチレン1500mlに溶解したものを40~50℃に保溫した品川式万能混合攪拌機(三英製作所製)に入れ、攪拌しながらセファレキシン

6. 補正の内容

- 明細書第3頁第3行の「常に」を「單に」に訂正する。
- 同第3頁第16行の「崩壊性」を「溶出性」に訂正する。
- 同第5頁第2行の「本発明の粒剤を製造するには、」を「本発明の粒剤は次のようにして製造する。まず、」に訂正する。
- 同第5頁第6~11行の「得られる粒子...結合剤としては、」を次のように訂正する。「あるいは溶解状またはペースト状とした硬化油に練合機でセファレキシンを加えて混合し、この混合物を破碎した後、他の賦形剤と共に湿式法により円筒造粒する。この粒子の大きさは1.6~2.0米国メッシュが好ましい。このように造粒したものにエチルセルロースを被覆する。エチルセルロースを被覆するには、一旦上記粒剤を乾燥した後、再び同装置を用いてエチルセルロース被覆液をスプレーすればよい。」

(1)

325gを添加し充分に混合する。混合物を40℃にて4時間乾燥後、整粒機(菊水製作所製オフシレータ)により50米国メッシュ以下とし、微結晶セルロース(商品名:アビセル)300g、乳糖250gと共に上記品川式万能混合攪拌機中でメチルセルロース125gを含む溶液(塩化メチレン/エタノール=1:1)650mlを添加して練合する。

練合混合物を円筒型造粒機(菊水製作所製)により径1mm、長さ1~3mmの円柱状顆粒となし、ミゼットドライヤー(不二パウダル)中、50℃で30分間乾燥する。

上記乾燥物を遠心流動装置に入れ、エチルセルロースの4%アルコール溶液を噴霧して粒剤を得た。

(以上)